R. KEHL

TITRES ET TRAVAUX



ALGER
IMPRIMERIE MINERVA
5, Rue Clauzel, 5
1939

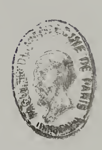
A Monsieur le Professeur Duval,
Hommage déférent
R. Kehl

TITRES ET TRAVAUX SCIENTIFIQUES

de

Raymond KEHL

Né le 31 Juillet 1908 à Oran (Algérie)



Alger, Mars 1939.

INTRODUCTION

FORMATION SCIENTIFIQUE

Dès le début de mes études médicales, après une brève orientation vers la clinique dont témoignent mes concours hospitaliers, je suis venu au Laboratoire de Recherches : la haute autorité scientifique du Professeur COURRIER, l'attraction qu'il exerça sur ses jeunes étudiants dès son arrivée en terre algérienne, fixèrent rapidement ma vocation naissante. Je dois à mon Maître le meilleur de ma formation scientifique : les dix années que j'ai passé à son contact quotidien ont développé, chaque jour davantage, mon enthousiasme pour la discipline histophysiologique. Il m'a prouvé que le travail acharné force tous les succès. Des nombreux bienfaits dont il m'a comblé, l'un des plus appréciables est d'avoir installé à sa succession, lors de sa nomination au Collège de France, M. le Professeur BENOIT, qui est le guide sûr de ma trop jeune expérience, notamment dans le domaine de la Cytologie. N'est-ce pas enfin comme une part du patrimoine scientifique du Professeur P. BOUIN que ces deux Maîtres m'ont apportée ici ?

Je tiens à mentionner l'aide précieuse de M. le Doyen LEBLANC, des Professeurs BENHAMOU, COSTANTINI, HERMANN, MONTPELLIER, RIBET et TOURNADE ; par leurs conseils, ils ont encouragé et facilité ma tâche.

A la Faculté des Sciences, j'ai beaucoup apprécié les leçons du Professeur ROSE et celles des Professeurs MAIRE et KILLIAN.

Le Professeur PÉREZ m'a accueilli, avec la plus large hospitalité, dans son laboratoire maritime de Roscoff ; c'est là que

je me suis familiarisé avec la Zoologie. C'est là aussi que le Professeur Dalcq, avec une cordialité dont je garde le souvenir ineffaçable, m'a fait pénétrer dans le merveilleux domaine de l'Embryologie expérimentale.

A Strasbourg, au Laboratoire du Professeur Ancel, M. Vintemberger m'a ouvert toutes grandes les portes de ses magnifiques collections d'Embryologie.

Je me suis initié aux techniques très spéciales de l'Histologie nerveuse dans le laboratoire de M. Y. Bertrand ; je tiens à le remercier du complément apporté ainsi à ma formation.

Je n'aurais garde enfin d'oublier le compagnon de travail de tous les instants, G. Gros.

Orientation des recherches.

Dès le premier jour de mon entrée au Laboratoire d'Histologie d'Alger, M. Courrier m'a fait participer à ses travaux et à ses publications ; je me suis trouvé d'emblée attaché à ses passionnantes recherches d'Endocrinologie sexuelle. Cette branche, chaque jour plus florissante, de la morphologie expérimentale a retenu tous mes efforts.

Sous l'influence de M. Benoit, le cercle de mes investigations s'est agrandi. En me donnant le goût des belles préparations de Cytologie, il a augmenté, je l'espère, mes possibilités d'avenir.

PLAN DE CET EXPOSÉ.

Ire Partie. — Titres et services.

IIe Partie. — Analyse des travaux.

IIIe Partie. — Liste chronologique des travaux.

PREMIERE PARTIE

TITRES ET SERVICES

GRADES UNIVERSITAIRES.

Certificats de Licence ès-Sciences [1]
- Botanique (Alger, 1931).
- Zoologie générale (Alger, 1932).

Docteur en Médecine (Alger, 1934).

TITRES ET FONCTIONS UNIVERSITAIRES.

Titres universitaires

Préparateur à titre temporaire des travaux pratiques et des recherches au Laboratoire d'Histologie et Embryologie de la Faculté de Médecine d'Alger (1928-30).

Assistant d'Histologie et Embryologie (depuis 1930)

Chargé des fonctions d'Agrégé d'Histologie et Embryologie (depuis 1936).

(1) Une thèse pour le Doctorat ès-Sciences est en préparation (communications préliminaires : 6, 8, 11, 22, 23, 24, 29).

Services d'Enseignement

Travaux pratiques et conférences d'Histologie (1928-35).

Cours complémentaire d'Histologie et enseignement de l'Embryologie : 2 heures par semaine pendant toute l'année scolaire (depuis 1936).

DISTINCTIONS UNIVERSITAIRES ET SCIENTIFIQUES

Lauréat de la Faculté de Médecine d'Alger. Prix au Concours de fin de 1re année : Anatomie, Histologie (1927).

Prix Tarnier, mention honorable (Académie de Médecine, Paris, 1935).

Boursier de Recherches (de 1931 à 1935).	de la Caisse Nationale de la Recherche Scientifique.
Chargé de Recherches (depuis 1935).	

TITRES HOSPITALIERS.

Externe des hôpitaux d'Alger (Concours de 1927).

Interne des hôpitaux d'Alger (Concours de 1928).

Adjoint au Directeur du Laboratoire d'Histologie et Endocrinologie expérimentales de l'Institut Algérien de Cancérologie et Biothérapie. (Prof. Courrier, Directeur du Service) (1938).

SOCIETES SAVANTES

Membre de l'Association des Anatomistes (1929).

Membre de la Société d'Histoire Naturelle de l'Afrique du Nord (1930).

Membre de la Société de Biologie d'Alger (1933) ; Secrétaire adjoint de cette Société (depuis 1935).

Membre correspondant de la Société de Sexologie de Paris (1935).

Membre de la Société Française d'Endocrinologie (1939).

SITUATION MILITAIRE.

Médecin lieutenant de réserve (1936).

DEUXIEME PARTIE

ANALYSE DES TRAVAUX

Nous adopterons la classification suivante :

Chap. 1. — Cytologie générale.

Chap. 2. — Endocrinologie sexuelle de la femelle des Mammifères hors des périodes de la gestation.

Chap. 3. — Endocrinologie sexuelle de la femelle des Mammifères pendant la gestation.

Chap. 4. — Endocrinologie sexuelle des Vertébrés inférieurs.

Chap. 5. — Influence de facteurs externes sur les activités hypophysaire et sexuelle.

Chap. 6. — Contrôle histologique en Immunologie.

Chap. 7. — Articles didactiques.

Les numéros entre parenthèses de cette analyse renvoient à l'index chronologique de nos recherches (III[e] partie de notre exposé).

Chapitre Premier

CYTOLOGIE GÉNÉRALE

I. — *CYTOPLASME*

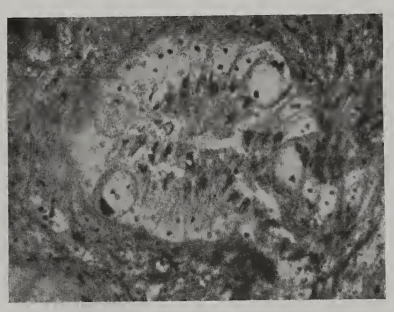
Sur la polarité de l'appareil de Golgi dans les éléments des tubes sexuels mâles chez les Oiseaux [35].

Certains auteurs ont attribué une signification fonctionnelle à la position de l'appareil de Golgi dans la cellule ; pour eux, la situation de ce morphoplasme élaborateur indiquerait, dans la cellule glandulaire en particulier, la polarité secrétoire. Severinghaus (1) précisa la forme du réseau de Golgi dans les cellules du lobe antérieur de l'hypophyse et s'en servit comme test pour distinguer une dualité évolutive des éléments chromophobes. Nous avons songé à utiliser de semblables critères pour aborder le problème de l'origine des cellules germinales et des éléments de Sertoli.

Nous avons étudié, dans ce but, des préparations de testicules de Poulet fixés et colorés par la technique de Cajal ; nous devons à l'obligeance de M. Benoit d'avoir pu disposer d'un matériel varié et fructueux. Voici nos résultats : Dans les tubes sexuels, chez le jeune animal de 2 à 3 jours, l'appareil de Golgi

(1) Severinghaus. The Cytology of the pituitary gland. *Proc. Assoc. for Research in Nervous and Mental diseases.* 1936, XVII, 69-117.

des petites cellules végétatives est toujours apical et de forme allongée ; celui des grandes cellules germinatives est, à de rares exceptions près, globuleux et basal (Fig. 1). Au cours de la préspermatogenèse, chez le poulet de 2 mois, l'appareil reste basal dans les spermatogonies les plus périphériques, mais



Microphoto. 1 (Gr. : 1.700 diam.)

Tube sexuel mâle d'un jeune Poulet de 2 jours : l'appareil de Golgi des petites cellules végétatives est apical et de forme allongée ; celui des grandes cellules germinatives est globuleux et basal.

cette orientation du réseau de Golgi se perd dans les éléments évolutifs qui progressent vers l'intérieur du tube. L'irradiation du testicule, chez le Coq adulte, détruit totalement la lignée séminale et n'atteint pas le tissu sertolien : tous les éléments du tube ont un appareil apical et effilé.

Chez plusieurs Mammifères étudiés, la polarité apicale du réseau de Golgi est la règle dans les petites cellules des tubes

embryonnaires ; l'appareil des grandes cellules est moins nettement orienté vers la propria que chez les Oiseaux.

II. — *NOYAU*

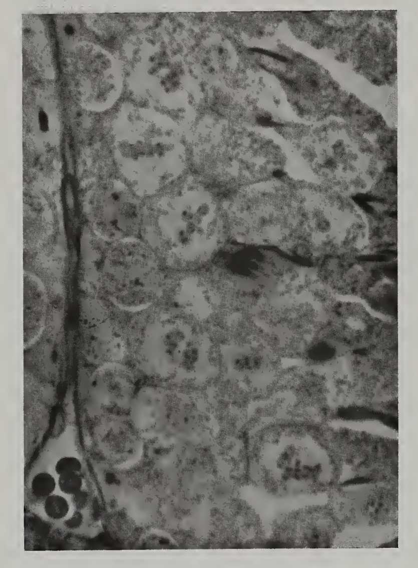
Les Centromères au cours de la spermatogenèse de la Souris [36].

M. Benoit (1) en 1919 a décrit, au cours de la méïose chez la Souris mâle, l'évolution de fins granules qu'il considéra alors comme des dérivés nucléolaires. Nous avons revu les préparations en collaboration avec cet auteur et nous croyons pouvoir aujourd'hui apporter quelques précisions sur ces organites.

On peut suivre ces granules, pendant toute la durée de l'évolution spermatogenétique, dans des testicules de Souris traités par un fixateur mitochondrial à base d'acide osmique et colorés par l'Altmann ou l'hématoxyline ferrique. On trouve, dans les plaques équatoriales des mitoses spermatogoniales, un tel granule à *une* extrémité seulement des chromosomes fils accolés qui résultent du clivage des chromosomes prophasiques. Ces formations sont plus difficiles à repérer dans le spermatocyte au repos ; elles se retrouvent par paires, au cours de la première mitose de maturation, aux *deux* extrémités des tetrades lors de la métaphase (Fig. 2), à *une* des extrémités seulement des dyades lors de l'anaphase. On distingue les granules avec netteté à la deuxième division spermatocytaire. Ils perdent leur colorabilité et deviennent un peu moins visibles dans le noyau des spermatides et des spermies en formation.

---

(1) *C. R. Soc. Biol.* 1919, LXXXII, 1431.

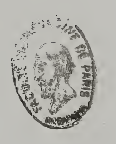


Microphoto. 2 (Gr. : 1.700 diam.).

Testicule de Souris. (Fixat : Ac. Osmique, chromique, phosphotungstique et sublimé. Colorat : Hématoxyline ferrique).
Cinq spermatocytes en métaphase de 1re division maturative : tetrades et centromères. En bas et à droite on voit un noyau de spermatide avec centromères.

M. Benoit et moi avons également décelé de tels organites dans la lignée séminale du Rat, du Chat, du Porc. Ils ne sont pas l'apanage du germen, mais se rencontrent dans des cellules somatiques.

L'origine nucléolaire de ces granules nous semble problématique. Il nous paraît plus vraisemblable de les homologuer aux formations décrites chez les Végétaux sous le nom de centromères par Darlington, qui leur attribue un rôle important dans la mécanique chromosomiale mitotique (1).



---

(1) Darlington. *Proc. Roy. Soc. B*, 4 déc. 1936.
Darlington. Recent advances in Cytology. *J. et A. Churchill. Edit.* Londres, 1937, p. : 536 et suivantes.

Chapitre II

ENDOCRINOLOGIE SEXUELLE DE LA FEMELLE DES MAMMIFÈRES HORS DES PÉRIODES DE GESTATION.

I. — *FACTEURS AGISSANT SUR L'OVAIRE*

1) Influence des extraits hypophysaires sur l'ovaire de la femelle.

Nous avons étudié l'influence des extraits gonadotropes sur le cycle génital de la Chatte [1], de la Guenon impubère [5], de la Femme [12] et des extraits galactogènes sur l'ovaire de la Lapine [33].

La plupart des auteurs admettent que le lobe hypophysaire antérieur élabore deux principes différents agissant sur l'ovaire, l'un activant la maturation folliculaire, l'autre entraînant une hyperlutéinisation massive. Ce sont les extraits aqueux, préparés en milieu alcalin, puis neutralisés, qui provoqueraient l'hyperlutéinisation ovarienne et la suppression des phénomènes œstraux. Contrairement à nos devanciers, nous observons que les extraits antéhypophysaires, préparés par voie hydroalcaline, se sont montré capables à faible dose de déclencher chez la Chatte une phase folliculaire avec toutes ses modifications caractéristiques; avec de fortes doses nous avons obtenu l'atrésie lutéinique des follicules mûrs. De tels résultats nous ont incité à émettre l'hypothèse que le lobe hypophysaire an-

térieur produit une seule stimuline ovarienne qui, suivant les doses libérées, entraîne la phase folliculaire ou la phase lutéinique et non deux hormones qualitativement distinctes.

Des extraits identiques se sont montré capables de faire apparaître les premiers signes de la puberté (peau sexuelle, kératinisation vaginale) chez un Magot femelle impubère. L'ovaire semble réagir brutalement et libérer en un temps très court une quantité appréciable d'hormone folliculaire. Mais cette réaction ovarienne subit bientôt une évolution anormale; les follicules présentent une dégénérescence kystique et les manifestations d'activité génitale disparaissent.

Administrant dans un service d'hôpital en 1929 du Prolan Bayer à des Femmes, génitalement saines et normalement réglées, nous avons, à condition de pratiquer les injections dans les jours qui précèdent la menstruation, retardé l'apparition de ces règles d'une façon constante, très vraisemblablement par persistance de l'action lutéinique.

Avec la Prolactine Organon purifiée nous avons récemment déclenché l'ovulation chez la Lapine en rut. Ce résultat est à rapprocher de celui d'Evans, Simpson et Turpeinen (*The Anat. Record*, Mars 1938, 70, sup[mt], Amer. Assoc. Anat. 26) qui stimulent les corps jaunes du Rat par l'injection de Prolactine et peuvent alors obtenir le déciduome expérimental.

2) Action de l'Utérus sur le cycle ovarien [34].

Chez une Femme de 31 ans, une intervention chirurgicale montre l'absence totale d'utérus. Cette malformation embryologique peut s'expliquer par une aplasie des canaux de Müller au cours de la vie fœtale. Les caractères sexuels secondaires sont bien développés (Glandes mammaires, bassin, voix et psychisme féminins) ; les ovaires apparaissent donc fonction-

nellement normaux, comme ils le sont d'ailleurs du point de vue morphologique (présence de follicules à différents stades de leur maturation et d'un corps jaune). Cette observation offre un intérêt qui tient à la rareté d'une telle anomalie. Elle est également précieuse pour l'Endocrinologiste qui constate chez la Femme un comportement normal de la glande génitale en l'absence complète d'utérus ; elle va à l'encontre d'une prétendue secrétion interne de l'utérus non gravide et s'accorde avec les résultats expérimentaux récemment obtenus au Laboratoire par Cohen--Solal [1] chez la Lapine et le Rat, montrant que l'hystérectomie ne perturbe pas de façon durable le cycle ovarien. Les cas de dégénérescence kystique, constatés par les chirurgiens après ablation de l'utérus, s'expliqueraient par des troubles circulatoires. Notre observation, importante pour le thérapeute, apporte une contribution au débat ayant trait à la conservation ovarienne dans l'hystérectomie ; elle conduit à réfuter le dogme que les ovaires, même sains, doivent être enlevés quand on procède à l'ablation de l'utérus.

3) Action des hormones ovariennes sur l'ovaire. Influence nocive de la progestine sur le corps jaune [31].

L'administration de fortes doses de progestine (10 mgr par jour) à des Lapines pleines non castrées n'est pas toxique pour les œufs, dont l'implantation se réalise, mais semble attaquer le parenchyme ovarien. Les corps jaunes sont nettement moins saillants et leur activité est atteinte, car des fœtus meurent quand on cesse les injections d'hormone lutéinique. Cette donnée, qu'on doit intégrer dans le domaine des actions homo-

(1) Pour la bibliographie de la question, consulter Cohen-Solal, *Thèse Médecine,* Alger, 1938.

inhibitrices, s'apparente aux résultats de COURRIER pour l'hormone thyroïdienne, de TOURNADE pour l'adrénaline, de GAYET et Mlle GUILLAUMIE pour l'insuline. L'influence inhibitrice est vraisemblablement indirecte, impliquant un relais hypophysaire dans le cas de notre expérience.

II. — *CONDITIONNEMENT DES MANIFESTATIONS DU TRACTUS.*

1) **Investigations concernant la phase lutéinique de la Lapine.**

Elles nous ont révélé l'existence de seuils différentiels dans les réactions utérines [19] et l'impossibilité de maintenir le développement de la dentelle endométrale quand la phase lutéinique est artificiellement prolongée [7-21].

a) *Seuils différentiels.* — Deux manifestations morphologiques endométrales révèlent la présence d'hormone lutéinique dans le milieu intérieur chez la Lapine : l'une, épithéliale, spontanée (dentelle de BOUIN et ANCEL) ; l'autre, conjonctive, provoquée (déciduome de LOEB). Nous montrons, par plusieurs techniques, que ces deux réactions présentent des seuils quantitatifs différents : il faut plus de progestine pour avoir le déciduome que pour obtenir la dentelle.

1° Une première méthode utilisée au Laboratoire a montré que, lorsqu'on détruit une quantité variable de parenchyme lutéinique, il faut laisser au moins 1/2 à 1 corps jaune pour avoir une dentelle, 1 à 2 pour permettre la nidation, 3 à 4 pour réaliser le déciduome (1).

(1) Voir A. BROUHA. *Arch. de Biol.* 1934, XLV, 571.

2° L'injection de follieuline à une Lapine en phase lutéinique met en jeu un phénomène d'antagonisme (Voir p. 25). Avec de fortes doses, toutes les transformations endométrales conditionnées par le corps jaune sont bloquées. Avec des doses moindres, apparaît une dissociation : la dentelle se forme, le déciduome ne se montre pas à la suite d'une lésion de la muqueuse.

3° L'administration de progestine, dans certaines limites quantitatives, à des femelles préalablement castrées et sensibilisées par injection de follieuline, entraîne la prolifération épithéliale, mais se trouve insuffisante pour déclencher la réaction déciduale après traumatisme.

Dans cette note, nous eritiquons, eomme moyen de dosage du produit lutéinique, l'emploi de la dentelle, qui peut être plus ou moins frangée et dont l'intensité de réaction reste soumise à l'appréeiation individuelle ; nous proposons de lui substituer le test de la nidation.

b) *Impossibilité de maintenir le développement de la dentelle endométrale quand la phase lutéinique est prolongée.* — Dans leurs travaux classiques sur la pseudo-grossesse de la Lapine, Bouin et Ancel ont décrit deux phases successives dans les transformations endométrales : la première est marquée par une active prolifération épithélio-glandulaire, dilacérant la muqueuse en une dentelle. Puis survient le stade involutif : l'épithélium utérin se transforme en un syncytium multinucléé et ses noyaux se fragmentent par division directe, constituant le plus souvent de véritables chapelets ; des pycnoses surviennent ; à mesure que ces phénomènes cytologiques se déroulent, la dentelle regresse et disparaît.

Bouin et Ancel ont montré que la première phase révèle l'aetion endocrine du corps jaune. Le problème se posait de savoir si la regression de la dentelle traduit la cessation du

stimulus lutéinique. Pour le résoudre, nous avons injecté des produits pituitaires à des Lapines en fin de pseudo-grossesse :



Microphoto. 3.

Utérus au 18e jour de la pseudo-grossesse chez une Lapine injectée d'extraits antéhypophysaires du 8e au 17e jour après l'accouplement. Prolongation très légère de la dentelle.

Microphoto. 4.

Une frange de l'Endomètre au 18e jour de la pseudo-grossesse chez une Lapine injectée d'extraits antéhypophysaires du 8e au 17e jour après l'accouplement. Prolongation très légère de la dentelle.

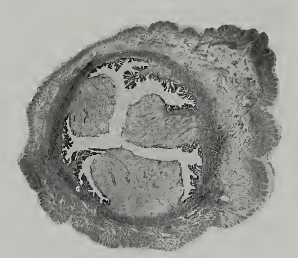
malgré la persistance et la néo-formation des corps jaunes qui en résulte, l'involution endométrale n'est pas empêchée ; tout

au plus se réalise-t-elle avec un léger retard. (Voir Microphotos 3 et 4). Nous avions eu initialement recours à l'extrait antéhypophysaire à un moment où nous ne possédions pas encore de progestine. Cette hormone donne des résultats comparables ; nous avons constaté, confirmant HISAW et ses collaborateurs, que, malgré un traitement lutéinique prolongé (après sensibilisation folliculaire, chez une Lapine castrée), l'endomètre rentre petit à petit au repos (1).

2) Conditionnement des gaines périvasculaires chez la Lapine [14].

On sait que, chez la Lapine, les cellules déciduales apparaissent en premier lieu autour des vaisseaux utérins au niveau des points de nidation des embryons. Elles constituent les gaines périvasculaires de MASQUELIN et SWAEN.

L. LOEB a montré que ces gaines peuvent être provoquées



Microphoto. 5.
Déciduome provoqué chez une Lapine en pseudogrossesse. Un fil a été passé dans la corne au 6e jour ; la femelle a été sacrifiée le 12e.

---

(1) Voir également p. 30.

expérimentalement, en dehors de la grossesse, sous l'influence d'un traumatisme de l'endomètre en présence d'un corps jaune actif.

Nous avons déterminé la production des mêmes formations par une technique nouvelle : il suffit d'administrer de la folliculine à des Lapines en phase lutéinique ; dans ces conditions des cellules déciduales apparaissent dans la paroi de tous les vaisseaux utérins.



Microphoto. 6.
Lapine ayant reçu 380 U.R. de folliculine du 1er au 6e jour d'une pseudo-grossesse.
Gaines périartérielles dans la muqueuse et la musculeuse.

III. — *CORRÉLATIONS FONCTIONNELLES DES DEUX HORMONES DE L'OVAIRE.*

Nous nous sommes attaché à ce problème et nous avons montré que, lorsque ces deux hormones sont présentes simultanément dans le milieu intérieur, se manifestent, suivant les proportions en présence, soit des phénomènes d'antagonisme, soit des processus de synergie.

1) Antagonisme hormonal ovarien.

Nous avons participé à la mise en évidence de ce phénomène qui a été l'objet de recherches suivies par R. Courrier et ses élèves depuis dix ans (1). Nos investigations personnelles ont principalement porté sur le Cobaye [10] et la Lapine [10, 13. 14, 15, 17, 19, 21].

a) *Cobaye.* — Pour mesurer l'action empêchante de la folliculine sur les manifestations lutéiniques, il convenait de s'adresser à des corps jaunes d'âge et d'activité connus : condition difficile à remplir chez le Cobaye, animal à ponte spontanée. Nous avons résolu cette difficulté en expérimentant après l'accouchement: la ponte ovulaire survient régulièrement dans les heures qui suivent la mise-bas, ce qui permet une connaissance exacte de l'âge des corps jaunes du post-partum. Nous avons utilisé l'épithélium vaginal comme test d'activité folliculaire et décelé l'influence lutéinique par la technique du déciduome provoqué de Loeb.

---

(1) Pour les résultats antérieurs à 1934, voir R. Raynaud, *Thèse Médecine,* Alger, 1934.

Le schéma de notre expérience est le suivant : on passe un fil dans la muqueuse utérine d'une femelle ayant mis bas cinq jours auparavant ; on injecte, dans les jours qui suivent le traumatisme, une quantité variable de folliculine et on sacrifie l'animal six jours après l'opération.

On constate que le vagin reste au repos après l'injection de 30, 80, 100, 190, 500 U.R. (1). Mais le déciduome est d'autant plus petit que la dose de folliculine a été plus forte : avec 30 unités, le déciduome parait aussi volumineux qu'en l'absence de folliculine ; avec 100 unités, on ne voit plus de différence macroscopique entre les cornes normale et traumatisée, mais l'examen histologique de la muqueuse au contact du fil décèle encore l'existence d'une réaction déciduale manifeste. Cette dernière n'est pas entièrement supprimée par une dose totale de 500 U.R. en 6 jours et le vagin est encore au repos.

Mais, si l'on a soin d'administrer l'hormone folliculaire au début de la phase lutéinique, c'est-à-dire 24 heures après la parturition et à raison de 700 U.R. en 11 jours, on peut provoquer la suppression totale du déciduome et déclencher une réaction vaginale, d'ailleurs généralement peu intense.

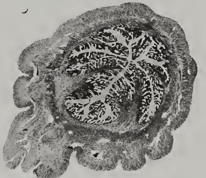
b) *Lapine.* — Cette espèce, à ponte provoquée, est l'animal de choix pour les expériences que nous avons poursuivies. L'administration de folliculine, dans les premiers jours de la phase lutéinique, entraîne la suppression des phénomènes utérins préparatoires à la nidation de l'œuf, normalement conditionnés par le corps jaune : dentelle de Bouin et Ancel, réaction déciduale.

L'injection de grosses doses d'hormone folliculaire (300 à 800 U.R. en 8 jours), à des Lapines en phase lutéinique, entraîne des processus utérins vraiment pathologiques : congestion in-

(1) Nous ne possédions pas alors de produits synthétiques.

tense de la muqueuse, accompagnée d'œdème et d'hémorragies par ruptures vasculaires ; lumière remplie de liquide sangui-

Antagonisme hormonal



Microphoto. 7.

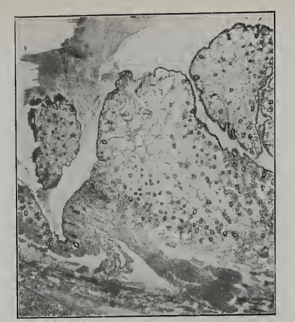
Corne utérine de Lapine. Phase lutéinique normale : Dentelle prégravidique.



Microphoto. 8.

Corne utérine de Lapine. Phase lutéinique au cours de laquelle l'injection de folliculine a empêché le développement de la dentelle.

nolent ; larges plages d'involution s'étendant à travers l'endomètre et le myomètre. Les mêmes quantités de folliculine in-



Microphoto. 9.

Bourrelet endométral chez une Lapine ayant reçu 470 U.R. de folliculine du 1er au 7e jour d'une pseudo-grossesse. Absence de dentelle ; congestion intense et hémorragie.



Microphoto. 10.

Lapine ayant reçu 800 U.R. de folliculine du 13e au 24e jour d'une pseudo-grossesse. Aspect de dégénérescence utérine.

jectées à des Lapines ne possédant pas de corps jaunes n'ont entraîné ni apoplexie, ni dégénérescence. Ces faits nous conduisent à émettre une hypothèse nouvelle expliquant le mécanisme de la menstruation. On supposait la démolition endométrale déclenchée par la suppression brusque du stimulus lutéinique ; nous avons émis l'opinion qu'elle pouvait être due à l'action de la folliculine sur un utérus sensibilisé par le corps jaune. Des recherches récentes (Frank, Siebke, etc...), montrant qu'il existe chez la Femme un maximum de folliculinémie à la veille de la menstruation, sont en faveur de notre hypothèse [1].

Nous nous sommes rendu compte de la sensibilité du phénomène de l'antagonisme en provoquant l'avortement chez les Lapines pleines par des doses bien moindres de folliculine (voir p. 42). Cette hormone folliculaire agit vraisemblablement par mise en échec de l'hormone secrétée par les corps jaunes, indispensable au maintien de la grossesse.

Sous l'influence d'assez faibles quantités d'hormone folliculaire (120 à 160 U.R. en 6 jours) la neutralisation des corps jaunes peut n'être que momentanée. Le traitement est pratiqué au début d'une pseudo-grossesse : la dentelle est absente au 6e jour et très développée au 12e. Avec 240 U.R. en 6 jours, dans les mêmes conditions, la dentelle n'apparaît ni au 6e, ni au 12e jour. De tels faits montrent combien le phénomène de l'antagonisme est délicatement sensible ; ils s'opposent à la théorie qui admet une secrétion simultanée de folliculine et de progestine par le corps jaune (dans les limites quantitatives de notre expérience).

La préparation de produits synthétiques a permis depuis une étude plus précise de l'antagonisme. M. Courrier a montré

(1) La Menstruation apparaît d'ailleurs comme une réponse univalente à des déterminismes multiples. Voir R. Courrier et R. Kehl. *Physiologie du Sexe*, p. 27 et suivantes.



Microphoto. 11.

Muqueuse utérine de Lapine. L'animal a été castré le lendemain de l'accouplement et a reçu 1,50 mgr. de progestine en 5 jours. Photographie de l'endomètre le 6e jour (dentelle utérine bien frangée).



Microphoto. 12.

Muqueuse utérine de Lapine. L'animal a été castré le lendemain de l'accouplement et a reçu 1,50 mgr. de progestine avec 400 U.I. d'oestradiol en 5 jours. Photographie de l'endomètre le 6e jour. (absence de dentelle utérine).

que l'hormone folliculaire s'oppose totalement à l'action de l'hormone lutéinique sur la dentelle, lorsque la proportion pondérale de la première par rapport à la seconde est de 1 à 40, voire 1 à 80.

2) Synergie.

On savait que la folliculine, quand elle précède chronologiquement la progestine, sensibilise le tractus à l'influence de l'hormone lutéinique. Nous montrons dans une note récente [28] qu'une synergie se révèle lorsque la folliculine est ajoutée simultanément à la progestine dans la proportion pondérale de 1 pour 350 et 1 pour 700 : l'œstradiol ralentit alors l'involution endométrale qui survient chez la Lapine au cours d'une phase lutéinique prolongée.

L'impossibilité d'assurer, avec la progestine seule, la persistance de la dentelle utérine (voir p. 20) provient, avons-nous pensé, de l'éloignement progressif de la phase folliculaire sensibilisante antérieure. Pour obtenir la prolongation de la réaction endométrale, nous avons donc été conduit à ajouter à la progestine des doses de folliculine inférieures à celles qui provoquent l'antagonisme. Voici nos résultats :

Chez une Lapine impubère castrée, puis sensibilisée à la folliculine, l'administration quotidienne de 0 mgr 25 de progestérone entraîne l'apparition d'une dentelle qui est en involution nette au 10e jour du traitement et a complètement disparu au 15e jour. Or, l'addition d'une quantité d'œstradiol répondant au rapport pondéral de 1/350 à 1/700, qu'elle soit pratiquée dès le début ou à partir du 7e jour, ralentit cette involution : nous avons étudié l'utérus à plusieurs stades ; au 20e jour, par exemple, l'endomètre n'est pas encore au repos. Des constatations semblables ont été rapportées à peu près simultanément par Oestergaard (*C.R. Soc. Biol.* 1937, 126, 804 et 807).

Chapitre III

ENDOCRINOLOGIE SEXUELLE DE LA FEMELLE DES MAMMIFÈRES PENDANT LA GESTATION.

Notre expérimentation a porté sur la Lapine [4, 7, 9, 17, 18, 20, 21, 25, 30, 31] et sur le Cobaye [2, 3].

I. — *ENDOCRINOLOGIE SEXUELLE DE LA GESTATION CHEZ LA LAPINE.*

Elle a fait l'objet en 1934 d'un travail d'ensemble [21] présenté comme thèse pour le Doctorat en Médecine. Des résultats récents sont venu compléter les données exposées dans ce mémoire.

Voici un résumé de notre travail. Signalons d'ailleurs que Vignes en a fourni une analyse détaillée dans le *Progrès Médical* n° 37, 15 septembre 1934, p. 1443-1448.

Dans le problème endocrinien de la grossesse, l'ovaire joue un rôle de premier plan : après la ponte ovulaire, le follicule se transforme en un massif glandulaire, le corps jaune, qui, par sa secrétion interne, préside à la survie de l'œuf fécondé, à la nidation et qui est indispensable pendant les premières

phases du développement des embryons (1). La question qui se pose est de savoir si le corps jaune est indispensable jusqu'à l'accouchement ou s'il cesse de fonctionner avant et, dans ce cas, à quel moment. Les méthodes utilisées par nos prédécesseurs laissent place au doute : la *morphologie* des corps jaunes nous renseigne mal sur leur degré d'activité. Les expériences de *castration* donnent des résultats variables suivant les espèces ; elles créent un traumatisme dont il faut tenir compte. « Bien troublant », disions-nous à ce sujet, « est le fait récent apporté par Allen et Corner (1929) : chez des Lapines ovariectomisées 18 heures après l'accouplement, l'administration quotidienne de progestine permet l'évolution normale de la gravidité jusqu'au terme ; point n'est besoin de fournir l'hormone lutéinique jusqu'à la 4e semaine car, dans les deux cas où les injections furent interrompues au 20e jour, tout se passa aussi bien que lorsqu'elles furent poursuivies jusqu'au 30e. Or, c'est chez la Lapine que, par leur nombre et par leur rigueur, les expériences de castration semblent apporter la preuve du rôle fonctionnel des corps jaunes jusqu'à la fin de la gestation ». De leurs magnifiques recherches sur la *pseudo-grossesse* chez la Lapine, Bouin et Ancel n'ont jamais cherché à tirer une conclusion quelconque au sujet de la durée fonctionnelle des corps jaunes de grossesse.

« Quels que soient le nombre, la minutie et la valeur des travaux effectués à l'aide de ces méthodes, ils ne peuvent apporter de solution définitive. Il fallait inaugurer *d'autres techniques* permettant de serrer le problème de plus près : c'est ce que nous avons tenté. »

Nous rangeons nos recherches en deux paragraphes :

— Le premier concerne les expériences fondées sur le principe que le corps jaune exerce une influence spécifique sur la

---

(1) Pour la bibliographie, voir le travail « in extenso » [21].

Les Tests Endométraux de l'Activité Lutéinique

1° Réaction épithéliale spontanée : « Dentelle » de Bouin et Ancel



Microphoto. 13.
Corne utérine de Lapine en phase folliculaire.



Microphoto. 14.
Corne utérine de Lapine en phase lutéinique, 7 jours après l'accouplement. Réaction « en dentelle» de Bouin et Ancel.

2° Réaction conjonctive provoquée : Déciduome.



Microphoto. 15.
Déciduome expérimental au niveau d'un fil placé le 6e jour d'une pseudo-grossesse.

muqueuse utérine. Nous avons cherché à déterminer, par les tests endométraux, à quel moment cesse le stimulus lutéinique.

— Le second concerne les expériences fondées sur le postulat que le maintien de la gravidité est soumis à d'étroites conditions humorales : nous avons cherché par quelles perturbations bien définies apportées dans l'équilibre des hormones ovariennes, l'évolution de la grossesse est, à des phases variées, mise en échec.

1) Tests morphologiques utilisés au niveau de la corne stérile chez une Lapine gestante.

On pratique, après l'accouplement, une ligature tubaire unilatérale, dans l'intervalle de temps qui sépare la ponte ovulaire de l'arrivée des embryons dans l'utérus. On a ainsi une femelle

gestante dont une seule corne est gravide ; la corne stérile peut être utilisée pour l'étude des réactions endométrales caractéristiques des hormones ovariennes, sans qu'on soit gêné par la présence des masses fœto-placentaires.

Cette corne stérile offre une *évolution* dans laquelle on distingue, tant du point de vue macroscopique que du point de vue microscopique, 3 phases :

— Macroscopiquement :

a) Au début de la grossesse, notamment au 5ᵉ jour, la corne est grosse et congestionnée ;

b) A partir du 11ᵉ jour, elle pâlit, diminue de volume et semble en voie d'involution ;

c) Après le 20ᵉ jour, elle subit une hypertrophie croissante, devient énorme, prend une teinte violacée et présente spontanément des contractions intenses. Cette phase est nette au 24ᵉ jour et va s'accuser jusqu'au moment de l'accouchement.

— Microscopiquement, ces 3 stades se retrouvent et chacun d'eux se caractérise par des transformations morphologiques typiques :

a) Au cours de la première phase, des processus d'active prolifération épithélio-glandulaire dilacèrent la muqueuse en une dentelle ; des bourrelets endométraux, richement frangés, font saillie dans la lumière, tandis que le chorion se vascularise. Le myomètre s'épaissit.

b) La deuxième phase est marquée par des processus d'involution générale, mais qui frappent plus particulièrement l'épithélium superficiel et les invaginations glanduliformes. L'épithélium se transforme en un syncytium multinucléé et ses noyaux se fragmentent par division directe, constituant le plus souvent de véritables chapelets. Des pycnoses surviennent. Les invaginations glanduliformes de la muqueuse disparaissent, tandis que se produit un intense afflux leucocytaire. A mesure que ces phénomènes évoluent, la dentelle regresse et disparaît.

Evolution de la corne stérile au cours de la grossesse unilatérale chez la Lapine. Comparaison avec l'évolution des cornes au cours de la pseudo-grossesse. (Les microphotos 16, 17, 18, 19 ont été faites au même grossissement).



Microphoto. 16.

Corne stérile chez une Lapine en gestation unilatérale 14 jours après le coït. La dentelle endométrale est encore assez bien découpée.



Microphoto. 17.

Corne stérile chez une Lapine en gestation unilatérale 18 jours après le coït. La dentelle endométrale est en voie de disparition.



Microphoto. 18.

Corne stérile chez une Lapine en gestation unilatérale 24 jours après le coït. Noter l'hypertrophie de l'utérus, la largeur de sa lumière, l'affaissement des bourrelets endométraux.



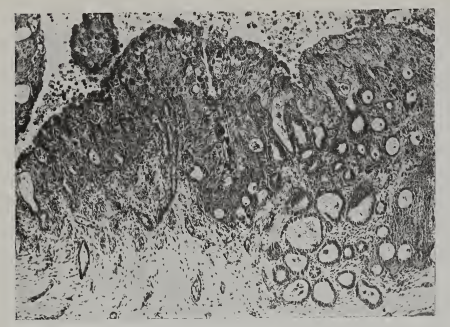
Microphoto. 19.

Corne utérine chez une Lapine en pseudo-grossesse 16 jours après le coït infécond. L'involution de la dentelle survient plus vite qu'au cours de la gestation unilatérale.

c) La troisième phase est caractérisée par une hypertrophie qui porte sur la muqueuse et sur la musculeuse et qui s'accentue à mesure que l'on approche du terme. La lumière de l'utérus est de plus en plus large. La muqueuse présente désormais des bourrelets affaissés. L'examen soigneux de l'épithélium superficiel y révèle l'existence de remaniements intenses. Au 24e jour, il est devenu très épais et s'est transformé en territoires syncytiaux nettement délimités, dans lesquels les noyaux se fragmentent en chapelets. Au pourtour de la lumière, on trouve une bordure en brosse d'une magnifique netteté. Des îlots épithéliaux font hernie dans le cavum, puis se détachent, rappelant assez l'évolution du trophoderme placentaire. Les glandes, moins nombreuses qu'au début, se dilatent ; elles sont peu profondes au 24e jour, englobées pour la plus grande partie de leur trajet dans le massif épithélial. Le chorion est très vacularisé. La musculeuse s'hypertrophie et son seul aspect morphologique témoigne de son activité.

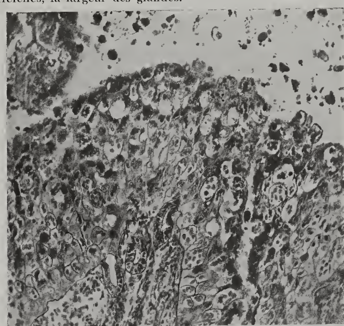
Le développement du myomètre et la congestion du chorion vont se poursuivre dans la dernière semaine de la gestation,

La corne stérile au 24e jour de la grossesse unilatérale chez la Lapine.



Microphoto. 20.

Corne stérile chez une Lapine en gestation unilatérale 24 jours après le coït. Noter l'épaisseur de la bordure épithéliale, les desquamations superficielles, la largeur des glandes.



Microphoto. 21.

Même région que la précédente à un plus fort grossissement. On distingue bien, dans l'épithélium, les territoires cellulaires avec leurs noyaux en multiplication amitotique.

mais l'épithélium s'amincit ; les glandes paraissent se dégager et se rencontrent profondément enfoncées dans le conjonctif.

Avant l'accouchement, la corne stérile au 30e jour est énorme et congestionnée. Les desquamations des blocs épithéliaux ont considérablement réduit l'épaisseur du syncytium superficiel. Par endroits même ce dernier manque. La cicatrisation se fait au dépens de mitoses des cellules glandulaires qui viennent recouvrir le chorion. Le tissu conjonctif de l'endomètre est de plus en plus vascularisé et dissocié par un œdème considérable. On y rencontre de très nombreuses cellules conjonctives mobiles. Les polynucléaires s'amassent sous l'épithélium superficiel, gagnent les glandes dont ils nettoient le contenu et s'assemblent dans les lumières à la partie supérieure des invaginations. La musculeuse s'est encore développée.

Si l'on compare ces transformations de l'endomètre d'une corne stérile chez une femelle en gestation unilatérale à celles des cornes en pseudo-grossesse, on s'aperçoit que :

La troisième phase est propre à la gestation ; elle n'existe pas pendant la pseudo-grossesse.

Les première et deuxième phases correspondent respectivement aux stades évolutif et involutif de la pseudo-grossesse. L'identité est complète, si l'on tient compte d'un léger décalage chronologique : la phase d'activité épithélio-glandulaire dure plus longtemps pendant la grossesse et la regression de la dentelle y est plus tardive qu'au cours de la pseudo-gestation.

Ces recherches ont été reprises chez la Lapine par Knaus (1930), Deanesly et Parkes (1931), Klein (1931-33), et étendues à d'autres espèces par Allen (Rat), Deanesly et Parkes (Souris), Hammond et Marshall (Furet), Courrier et Gros (Chatte).

Il est certain que la prolifération en dentelle est le signe de l'activité lutéinique. Est-ce à dire que l'involution épithélio-glandulaire marque le déclin de la secrétion des corps jaunes ? Pour résoudre la question nous avons injecté, au moment de

cette involution utérine, des produits hypophysaires, afin de faire naître de jeunes corps jaunes. L'évolution de la corne stérile n'a pas été modifiée (Microphoto. 22) et l'involution est survenue inéluctablement dans les délais normaux. La régres-



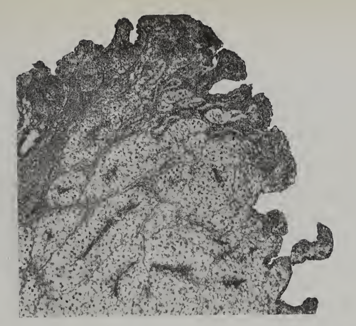
Microphoto. 22.

Corne stérile au 26e jour de la grossesse unilatérale chez une Lapine injectée d'extraits antéhypophysaires du 8e au 25e jour après l'accouplement. L'aspect est celui d'une corne stérile normale à cette date (comparer à la microphoto. 20, même grossissement).

sion de la dentelle ne signifie donc pas que le corps jaune a cessé d'agir. (Voir également p. 20).

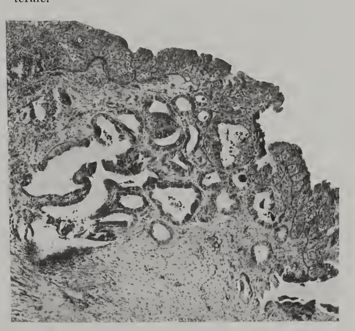
Quant au facteur responsable des transformations de la 3e phase, il est mal précisé. Nous émettons l'hypothèse d'une intervention probable de la folliculine placentaire.

Sachant que la *transformation déciduale* des cellules conjonctives de l'endomètre, après traumatisme, ne se produit qu'en présence d'un corps jaune actif, nous avons recherché



Microphoto. 23.

Déeiduome au niveau d'un fil plaeé dans la eorne stérile d'une Lapine au 8e jour de la gestation unilatérale.



Mierophoto. 24.

Absence de réaetion déciduale au niveau d'un fil plaeé dans la corne stérile d'une Lapine au 12e jour de la gestation unilatérale.

cette réaction dans la corne stérile de Lapines à divers stades de la gestation unilatérale.

Voici nos résultats : dans les cas où le fil a été placé au 5e ou au 8e jour de la grossesse, on a trouvé, une semaine plus tard, une belle tumeur déciduale (Microphoto. 23) ; quand le fil a été placé respectivement au 12e, 15e ou 20e jour, la réponse a été négative. (Microphoto. 24). Aucune conclusion n'a pu être tirée sur la durée de l'activité lutéinique, car nous avons vainement essayé de déclencher la réaction déciduale après le 12e jour, en saturant le milieu intérieur de produits lutéinisants.

2) Utilisation du test physiologique du maintien de la grossesse.

a) *Action des hormones ovariennes sur la grossesse.* — La *folliculine,* injectée à la Lapine gestante, entraîne l'interruption de la grossesse. La sensibilité des femelles à cette hormone se révèle dès le premier jour de la gravidité. Elle croît entre le 5e et le 12e jours : en effet, la dose de 20 U.R. Grémy (ou 40 U.R. Choay) fractionnée en 2 jours détermine la résorption des embryons quand on l'administre aux 12e et 13e jours ou aux 16e et 17e, mais se montre insuffisante pour entraver la gestation si on l'injecte aux 5e et 6e jours.

Des précisions quantitatives ont été fournies, à l'aide d'hormone cristallisée, par Courrier et Raynaud ; ces auteurs ont étudié notamment l'avortement partiel provoqué par des doses liminaires. Nous avons constaté récemment que l'œstradiol, à la dose de 0,06 mgr en 2 jours (13e et 14e), interrompt la grossesse.

Nous supposons que c'est à un phénomène d'antagonisme vis à vis de l'hormone secrétée par le corps jaune que la folli-

culine doit son action abortive ; la neutralisation hormonale s'effectue vraisemblablement au niveau du récepteur (1).

Un intérêt de nos résultats réside dans leur opposition à une hypothèse, alors admise, que la sensibilité à la folliculine diminuerait à mesure que la grossesse se poursuit (Brouha et Simonnet ; Smith ; Levin, Katzmann et Doisy, chez le Rat ; Parkes et Bellerby; Zondek et Aschheim; Gostimirovic, chez la Souris; Kelly chez le Cobaye). Cette apparente contradiction tient à des différences dans la physiologie de la grossesse chez la Lapine et chez d'autres espèces. Chez le Cobaye gravide, l'ovaire n'est plus indispensable après le premier mois de la gestation qui dure 65 jours ; la folliculine injectée ne saurait entraîner l'avortement par mise en échec des corps jaunes, lorsque ceux-ci ne sont plus nécessaires et ne sont plus fonctionnels. Les femelles tolèrent alors des doses supérieures d'hormone folliculaire.

Le fait que la dose abortive minima de folliculine s'abaisse chez la Lapine après l'implantation n'est pas forcément le signe d'une diminution de l'activité lutéinique mesurée par l'augmentation de sensibilité à l'hormone folliculaire ; peut-être est-ce la marque d'une présence de folliculine existant physiologiquement dans le milieu intérieur après la placentation ?

La *progestine,* injectée à forte dose dans la dernière semaine de la gravidité et poursuivie après le 30e jour, retarde et souvent empêche la mise-bas.

b) *Castration et expériences de contre-épreuve.* — Nous avons, après bien d'autres auteurs, effectué des castrations chez les Lapines pleines et vérifié que la gravidité est ainsi mise en échec à tous stades.

---

(1) L'injection d'hormone œstrogène prolonge la durée du corps jaune gravidique, et, en fin de gestation, empêche la mise-bas chez la Lapine (Heckel et W. M. Allen, 1938).

La castration, effectuée dans les mêmes conditions, n'entraîne pas l'avortement, si l'on a soin d'administrer des doses suffisantes de progestine.

Nous en déduisons que la déficience lutéinique doit être incriminée comme facteur abortif de la castration chez la Lapine. Le corps jaune est donc, chez cette espèce, indispensable jusqu'à l'accouchement, ce qui est une différence fondamentale avec la physiologie de la grossesse chez la Femme, le Cobaye et la chatte (1). L'expérience sus-mentionnée (p. 32) d'Allen et Corner s'explique par une lente résorption de progestine survenant après la dernière injection.

Nous discutons enfin, dans notre mémoire, le mécanisme endocrinien de l'accouchement et les faits qui militent en faveur d'une élaboration de folliculine par le placenta de la Lapine.

3) Problèmes quantitatifs de l'Endocrinologie de la gestation [30, 31].

Les hormones synthétiques nous ont permis récemment d'aborder cette question.

Nous avons essayé de déterminer le besoin quantitatif en progestine pour maintenir la grossesse chez la Lapine pleine castrée. Voici quelques chiffres : 0,50 mgr par jour sont sans effet. 0,75 représentent un seuil ; tantôt l'interruption de la grossesse est totale, tantôt elle est partielle, un nombre variable de fœtus se résorbent, tandis que les autres évoluent normalement. Avec des doses plus fortes, on supplée plus complètement à l'absence d'ovaire ; 3 mgr par jour ont assuré, à différents stades, un développement normal de 5 à 6 fœtus pendant au moins 10 jours.

---

(1) Voir G. Gros, *Thèse Médecine*, Alger, 1936.

L'action de la folliculine se démontre aisément : on entretient la gestation, chez une Lapine castrée, avec 3 mgr de progestine par jour ; on ajoute de la folliculine aux injections. On obtient l'interruption totale de la grossesse quand le rapport Folliculine-Progestine est de 1/38, 1/75, 1/325. Dans certains cas, une proportion de 1/750 peut entraîner une synergie et non un antagonisme : on a observé, en effet, le maintien complet de la gestation avec 0,75 mgr de progestérone par jour, à condition d'ajouter 0,001 mgr d'œstradiol (1).

II. — *COBAYE* [2, 3].

1° Nous constatons, après d'autres, que, chez cette espèce, les ovaires peuvent être supprimés dans la seconde moitié de la gestation.

2° Nous avons étudié l'action des injections de folliculine sur le vagin de la femelle gravide. Voici quelques résultats :



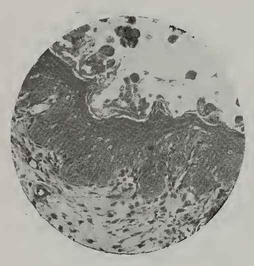
Microphoto. 25.

Muqueuse vaginale de Cobaye impubère normal.
Etat quiescent.

(1) Voir R. Courrier et A. Jost, *C.R. Soc. Biol.* 1939, CXXX, 726.

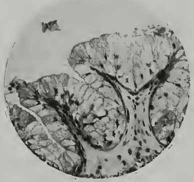
— La femelle castrée, non gestante, a un épithélium vaginal à deux assises : 50 U.R. de folliculine, administrées en 3 jours, déclenchent une réaction vaginale maximum (épidermisation). Cette réponse sert de témoin.

— L'épithélium vaginal de la femelle gestante normale comprend deux assises dont une, externe, muqueuse très dévelop-



Microphoto. 26.

Epithélium vaginal de Cobaye. Femelle castrée non gestante ayant reçu 30 U.R. de folliculine en trois jours. Réaction intense.



Microphoto. 27.

Epithélium vaginal de Cobaye. Femelle gestante castrée ayant reçu 80 U.R. de folliculine en cinq jours. Absence de réaction.

pée. Il ne subit aucune modification après injection de 30 à 80 U.R. de folliculine en 4 ou 5 jours (pas d'épidermisation) : la folliculine a donc été neutralisée. Le corps jaune gestatif n'est pas indispensable à cette neutralisation, comme le démontre l'expérience suivante.

— L'épithélium vaginal de la femelle gestante castrée offre deux assises ; il ne s'épaissit pas après injection de 30 à 80 U.R. de folliculine en 4 ou 5 jours. « Tout se passe comme s'il exis-

tait, chez la Cobaye gestante, en dehors de l'ovaire, un mécanisme paralysant la folliculine même injectée à doses relativement élevées. »

La mucification vaginale de la grossesse existe d'ailleurs chez plusieurs espèces. On peut obtenir une semblable mucification par injection simultanée de folliculine et de progestine chez la Souris castrée (Allen et Meyer), le Hamster doré (Klein).

Il semble que le placenta du Cobaye [1] secrète à la fois folliculine et progestine ; — c'est là une hypothèse de Lipschütz (1937), qui vient de confirmer nos recherches et rappelle divers faits en faveur du rôle plurihormonal du placenta.

---

(1) Comme d'ailleurs celui de la Chatte (R. Courrier et G. Gros).

Chapitre IV

ENDOCRINOLOGIE SEXUELLE DES VERTÈBRÉS INFÉRIEURS.

Nos recherches ont porté sur les Batraciens et sur les Reptiles. Nous comptons mettre au point la question et exposer nos résultats dans un prochain mémoire que nous présenterons comme thèse pour le Doctorat ès-Sciences.

Au moment où nous avons abordé ce sujet (1929), de nombreux travaux avaient été consacrés aux Inférieurs, notamment aux Batraciens. Mais si le cycle du mâle avait fait l'objet, dans différents groupes zoologiques, d'investigations étendues, celui de la femelle avait été négligé. Nous disposons en Algérie d'un abondant matériel de Reptiles constituant, du point de vue sexuel, un vaste domaine à peu près inexploré. Enfin l'isolement récent d'hormones actives chez les Mammifères ouvraient des voies nouvelles à l'expérimentation.

I. — *RÉSULTATS OBTENUS CHEZ LES BATRACIENS.*

Nous avons utilisé le Discoglosse, Anoure qu'il est facile de se procurer dans la région d'Alger. L'activité sexuelle s'observe à tous moments de l'année chez les animaux fraîchement capturés en pleine nature, tant mâles (1) que femelles. Le jeune,

(1) La spermatogenèse a été minutieusement étudiée par Ch. Champy.

associé à la captivité, a une action nocive constante et assez rapide sur les caractères sexuels.

L'injection d'un extrait hypophysaire de Bovin à des mâles captifs au repos provoque le développement et le noircissement des callosités du pouce. On compare la structure d'une brosse copulatrice en fin d'expérience à celle d'une région identique, prélevée avant le traitement, sur le même individu : la réaction porte sur l'épithélium superficiel qui se multiplie, se hérisse de papilles avec pigmentation des assises superficielles, et sur les glandes du chorion qui s'élargissent. On sait que, chez les Anoures étudiés par nos prédécesseurs, la brosse copulatrice est un réactif fidèle de l'hormone testiculaire : elle entre en involution après la période de reproduction ; elle régresse chez l'animal castré. « Il est donc probable », disions-nous, « que l'extrait d'hypophyse a agi ici comme il le fait chez les Mammifères ; il a activé la glande génitale, provoquant ainsi le développement des caractères sexuels secondaires. » [6]. E. Guyénot, A. Moskowska et K. Ponse (1932), réalisant des expériences similaires sur Bombinator Pachypus, sont arrivés à une interprétation opposée: « L'implantation d'hypophyses sur castrats provoque une nouvelle poussée de papilles épidermiques cornées et pigmentées sur le territoire des excroissances... La secrétion interne de l'hypophyse a exercé une action directe sur les excroissances nuptiales sans passer par l'intermédiaire d'une réactivation du fonctionnement endocrinien du testicule. » (1). En vue de serrer le problème, nous entreprenons, chez le Discoglosse, de nouvelles recherches [24] et nous constatons que :

1° La castration, effectuée sur le mâle en activité, exerce, plus encore que la captivité, une action inéluctable sur la brosse qui regresse.

---

(1) A. Moskowska. *Bull. Biol. de France et Belgique*, 1932, LXVI, 526.

2° La brosse des castrés ne répond pas aux injections d'extraits hypophysaires.

3° On observe, après injection d'extraits hypophysaires à l'animal normal, une réaction testiculaire nette avec rejet massif de spermatozoïdes.

Il ne saurait donc s'agir, dans notre expérience, d'une action directe du produit antéhypophysaire sur la brosse [1].

Chez le Discoglosse femelle, le même extrait antéhypophysaire déclenche le passage des œufs ovariens dans les oviductes et leur rejet en 48 heures [6-8]. On s'adresse à des animaux captifs depuis quelques semaines et l'on note que les témoins, maintenus dans les mêmes conditions de jeune, mais non injectés, ne pondent pas. Chez les expérimentés, on précise que le déclenchement de la ponte présente des modalités variant avec la taille et le degré de maturité génitale de l'animal : si la femelle a un abdomen volumineux, distendu par la présence dans l'ovaire d'une grande quantité de gros œufs, la migration s'effectue en masse dans les oviductes dès la fin du 2e jour du traitement ; le 3e jour, on peut noter 4 à 500 œufs expulsés au dehors en quelques heures ; ils sont enveloppés de leur gangue habituelle. Si l'on s'adresse à des femelles dont l'ovaire est moins mûr, la ponte est plus tardive et l'on assiste parfois au rejet extérieur de rares œufs petits et dépourvus de gangue.

Ces résultats montrent, chez les mâles comme chez les femelles, l'absence de spécificité zoologique des produits hypophysaires antérieurs. Ils s'opposent sur ce point à ceux de Houssay, Giusti et Lascano-Gonzalez qui, chez le Crapaud,

(1) Signalons la communication récente de Ch. Champy, R. et Ch. Coujard (*C.R. Soc. Biol.* 1939, CXXX, 250) sur le déterminisme hormonal du coussinet du pouce de la grenouille : les auteurs montrent l'influence de la testostérone sur le développement et celle de la folliculine sur le noircissement de la brosse.

n'avaient pas obtenu d'action avec des transplants hypophysaires de Mammifères.

Ces travaux ont été étendus à d'autres espèces par différents auteurs, notamment Mme ADAMS qui, dès 1931, confirme nos recherches : « Experiments on the induction of ovulation in frogs and toads by means of pituitary inoculations and injections of extracts were carried on during the fall of 1930. The results obtained are in essential agreement with those of HOUSSAY, GIUSTI and LASCANO-GONZALEZ and of KEHL on different species of toads and frogs. » (1).

Nous croyons devoir insister sur la priorité de nos travaux montrant la réponse de l'ovaire des Batraciens aux produits gonadotropes ; ils ont été brièvement indiqués par nous à la séance de JANVIER 1930 de la *Soc. Hist. Nat. Afr. Nord* et précisés le 8 MARS 1930 à la *Soc. Biol. Paris.* Des résultats similaires chez le crapaud XENOPUS ont été relatés par L.-T. HOGBEN, in *Proc. Roy. Soc. South. Afr.,* 19 MARS 1930. E. ELKAN (*Presse Médicale,* 25 fév. 1939), après des données bibliographiques sommaires, montre que le test est un procédé fidèle de diagnostic de la grossesse. « L'épreuve de grossesse Xenopus, dont l'exactitude ne paraît pas différer de celle de la technique Aschheim-Zondek ou Friedman, permet une diagnose sur la grossesse dans sa première phase dans un délai plus court que n'importe quelle autre épreuve biologique sur la grossesse.................... la technique est beaucoup plus simple et libre d'erreurs. »

L'involution sexuelle, que la captivité entraîne chez nos Discoglosses, à laquelle nous remédions par des injections d'extraits antéhypophysaires, tient peut-être à des conditions d'éclairement insuffisant. Nous avions remarqué que les femelles captives, placées au soleil, pondent spontanément ; ne s'agit-il pas d'un reflexe opto-pituitaire sexuel analogue à ceux

(1) *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Méd.,* 1931, XXVIII, 677-681.

étudiés par Benoit chez le Canard ? Nous comptons poursuivre des recherches sur ce sujet (1).

II. — *RÉSULTATS OBTENUS CHEZ LES REPTILES.*

1) Lacertiens [22, 23, 29].

Nous avons étudié le *cycle* des Reptiles sahariens qui n'avait jamais fait l'objet d'études suivies. Tous nos animaux, expédiés régulièrement chaque mois du Sud Algérois, ont été sacrifiés peu après capture.

L'Uromastix, le Varan, le Scinque mâles, accusent une évolution assez comparable à celle des Lézards d'Europe : il existe un rut printanier (Mai chez l'Uromastix et le Varan, Juin chez le Scinque). Une étude cytologique des transformations du testicule et des caractères sexuels secondaires (épididyme, « segment sexuel » du tube urinaire) a été faite notamment chez l'Uromastix : dans cette dernière espèce, les tubes séminifères s'ouvrent fin février ; la spermatogenèse débute alors et bat son plein en avril ; en mai les tubes sont distendus par des spermies qui sont excrétées à la fin de ce mois. Au printemps également les cellules diastématiques grossissent ; leur cytoplasme devient spongiocytaire. L'interstitielle se modifie vers le milieu de juin. L'épithélium épididymaire et celui du « segment sexuel » se chargent au printemps de grains de sécrétion qui subsistent encore en juin. L'involution de la glande génitale et des caractères sexuels est manifeste en juillet et le repos est complet en été. On peut noter une légère activité automnale portant sur la spermatogenèse et sur les cellules diastématiques qui redeviennent spongiocytaires.

---

(1) Nous profitons d'une correction d'épreuves pour mentionner l'obtention de la ponte chez la femelle de Discoglosse mûre placée à la lumière artificielle.

Le cycle de l'Acanthodactyle est fort différent : la spermatogenèse paraît continue. L'activité des caractères sexuels n'est pas limitée à quelques mois de printemps comme dans les espèces précédentes ; elle n'est toutefois pas continue et en juillet puis en novembre, décembre, janvier, un repos plus ou moins complet est manifeste. Du point de vue cytologique, il convient de noter la beauté de la secrétion épididymaire.

Le cycle de la femelle n'avait pas été envisagé, avant nous, chez les Reptiles. L'Uromastix a une période d'activité sexuelle par an ; les femelles, sacrifiées en mai, renferment dans les ovaires de gros œufs qu'on trouve ensuite dans les oviductes en juin et jusqu'en juillet ; à ces stades, la muqueuse de l'oviducte présente un chorion bourré de glandes qui manquent durant le reste de l'année. L'Acanthodactyle femelle offre deux périodes d'activité par an : l'une en juin-juillet et la seconde en septembre-octobre.

Recherches expérimentales. — Avant nous, les investigations expérimentales, fort rares chez les Lacertiens, n'avaient porté que sur Lacerta (MATTHEY, HERLANT) (1) :

1° Nous avons noté que la castration, effectuée sur les Uromastix mâles en plein développement génital (Avril), provoque le retour au repos de l'épididyme et l'involution du « segment sexuel » rénal dont les cellules deviennent muqueuses.

2° Chez les Uromastix mâles, gardés en captivité durant plusieurs mois, le repos est complet en automne. L'administration en octobre de produits hypophysaires à de tels individus

(1) Voir HERLANT. *Arch. Biol.*, 1933, XLIV, fasc. 3.

Mentionnons, chez les Lacertiens, les travaux effectués simultanément ou postérieurement aux nôtres de REGAMEY, TAKEWAKY et FUKUDA, FORBÈS. — Toutes ces données bibliographiques seront analysées et discutées dans notre mémoire « in extenso ».

détermine une reprise de la spermatogenèse, de l'activité diastématique et de la secrétion du « segment sexuel » rénal qui s'hypertrophie.

3° Nous avons constaté récemment que l'injection d'Androstérone à l'Uromastix femelle pendant l'été entraîne un développement du « segment sexuel » urinaire, dont l'aspect devient tout à fait comparable à celui qu'on rencontre chez le mâle au maximum du plein rut. Ce caractère de la femelle n'est pas spécifiquement fixé dans une différenciation immuable de repos, mais se montre susceptible de répondre encore chez l'adulte à l'hormone du sexe opposé. Herlant (1933), opérant chez Lacerta, n'avait pu activer le « segment sexuel » urinaire des femelles soumises à des greffes testiculaires. Mêmes résultats négatifs signalés par Regamey (1935) chez la femelle de Lacerta, traîtée par greffe ou par injection d'extrait testiculaire.

Notre expérience nous a révélé un deuxième fait curieux : l'oviducte présente un développement épithélio-glandulaire marqué ; son activité surprend, car le repos ovarien est manifeste. Forbès, dans une lettre qu'il nous a adressée le 7 mai 1938, confirme ce résultat : « Au cours de mes expériences », dit-il, « j'ai injecté de la Testostérone à des Alligator mississipiensis femelles juvéniles. Un résultat était l'hypertrophie frappante des oviductes et la formation des glandules épithéliales des oviductes. Moi aussi j'ai été troublé par l'interprétation de ce résultat. Le rapport n'est pas publié à présent. » Ainsi la muqueuse de l'oviducte, qui réagit à l'hormone mâle comme à l'hormone femelle, paraît être un caractère ambosexuel au sens de Champy.

2) Chéloniens [11].

Nous avons montré que l'administration de folliculine à des Tortues femelles impubères active la différenciation épithélio-glandulaire de l'oviducte.

Nous avons expérimenté sur de petits individus dont la taille variait entre 8 et 10 cm. A ce stade, l'oviducte est au repos complet et sa lumière est bordée par un épithélium pavimenteux simple. Nous leur avons injecté de la folliculine, à raison de 5 U.R. tous les deux jours, et nous les avons sacrifiés au bout de 3 à 4 semaines. Macroscopiquement, leur oviducte est plus volumineux que celui des témoins. L'examen histologique accuse cette différence : les cellules épithéliales sont élevées, riches en cytoplasme et trois à quatre fois plus hautes que chez les animaux normaux du même âge ; on voit apparaître leur différenciation en éléments ciliés et en éléments caliciformes ; les mitoses sont particulièrement abondantes dans le fond des plis épithéliaux où commencent à se constituer, par invagination, les glandes du chorion. Bref, l'épithélium de l'oviducte d'une femelle de 8 cm., soumise à l'influence de la folliculine, est beaucoup plus développé que celui d'une femelle normale de 12 cm.

Cette recherche est le premier travail concernant l'action de la folliculine chez les Reptiles. « Two authors have investigated the effect of injections of female sex hormone into reptiles. Kehl (1930) using sexually immature female turtles... Turner (1935) has published a preliminary report on the effects of theelin when administered to adult male skinks of the genus Eumeces » (Forbès *J. Exp. Zöol.*, 1938, 78, 335-358).

Chapitre V

INFLUENCE DE FACTEURS EXTERNES SUR LES ACTIVITÉS HYPOPHYSAIRE ET SEXUELLE

I. — *RÉSULTATS OBTENUS CHEZ LES OISEAUX*

Recherches sur les voies nerveuses photo-réceptrices et hypophyso-stimulantes chez le Canard domestique [37].

M. Benoit nous a fait participer à ses recherches sur la stimulation, par la lumière artificielle, de l'activité hypophysaire et du développement sexuel chez le Canard. Cet auteur montra antérieurement qu'un tel résultat s'obtient, notamment chez l'impubère, lorsque l'éclairement est dirigé soit sur l'œil, soit sur la région hypothalamique située derrière le chiasma optique, soit sur l'hypophyse elle-même ; dans ces deux derniers cas, la lumière était directement conduite, au travers de l'orbite préalablement vidé de son contenu, jusqu'à la région à éclairer, par le moyen d'un tube de verre ou d'une baguette de quartz.

Nous avons entrepris de préciser les limites du territoire nerveux qui répond à l'excitation lumineuse par la stimulation de l'hypophyse. Nous avons, dans ce but, utilisé un faisceau éclairant suffisamment étroit. Nous observons des réponses positives après stimulation hypothalamique par action sur la

voie opto-pituitaire. Résultats semblables après stimulation hypophysaire directe. L'excitation de la région rhinencéphalique a déterminé également une croissance testiculaire marquée ; ce fait s'explique vraisemblablement par mise en jeu de la voie olfactivo-hypophysaire. L'éclairement postéro-latéral et supérieur du prosencéphale n'a nullement retenti sur le fonctionnement hypophysaire.

II. — *REPTILES*

Nous avons commencé à étudier l'influence de la lumière et de la température sur le fonctionnement hypophysaire et épiphysaire chez des Reptiles Algériens. Nos premiers résultats appellent de nouvelles investigations.

Chapitre VI

CONTRÔLE HISTOLOGIQUE EN IMMUNOLOGIE

Le siège réel des injections dites intra-dermiques et sous-cutanées chez le Cobaye [26].

La pratique des injections cutanées chez le Cobaye est constante dans les recherches immunologiques. Pour savoir où le liquide a fusé, on a recours à des signes externes. Or le contrôle histologique nous a montré que, dans la plupart des injections dites intra-dermiques chez le Cobaye, la majeure partie du produit passe dans l'hypoderme. Les injections dites « sous-cutanées » sont souvent intramusculaires. Etant donnée l'importance attribuée par les bactériologistes à la localisation réactionnelle tissulaire, l'interprétation des résultats, en l'absence de contrôle histologique, est fort hasardeuse.

Les bases histologiques de l'immunité locale obtenue par injections d'antivirus [27].

On sait que les antivirus (vaccins dépourvus de corps microbiens) produisent une immunité localisée à la région des téguments où ces filtrats ont été appliqués (1).

(1) Voir Fabiani, *Thèse Médecine*, Alger, 1934.

Une étude de la réaction cellulaire a montré que :

1° L'intensité de la réaction croît avec la richesse du produit injecté en peptones et en substances de dégradation microbienne.

2° Cet infiltrat cellulaire est constitué dans tous les cas par les mêmes éléments histologiques, mais en proportion plus ou moins grande : il n'y a que des variations quantitatives.

3° Il y a parallélisme entre l'intensité de la réaction cellulaire et la protection obtenue par chacune des substances employées.

Chapitre VII

ARTICLES DIDACTIQUES

Mise au point des travaux effectués du 1er mai 1937 au 1er mai 1938 sur la *Physiologie du Sexe* [32].

Voici la table des matières de notre mémoire :

TROISIEME PARTIE

LISTE CHRONOLOGIQUE DES TRAVAUX SCIENTIFIQUES

1929

1. — **Sur le mode d'action des extraits hypophysaires antérieurs** (avec R. Courrier). *C. R. Soc. Biol.,* 9 mars 1929, C., 711.

2. — **Existe-t-il un mécanisme neutralisant l'hormone folliculaire chez la femelle gestante castrée ?** (avec R. Courrier et R. Raynaud). *C. R. Assoc. Anat.,* mars 1929, Bordeaux, 166-170.

3. — **Neutralisation de l'hormone folliculaire chez la femelle gestante castrée** (avec R. Courrier et R. Raynaud). *C. R. Soc. Biol.,* 20 avril 1929, C., 1103.

4. — **Sur la durée de l'activité lutéinique pendant la gestation** (avec R. Courrier). *C. R. Soc. Biol.,* 1er juin 1929, CI, 345.

5. — **Action des extraits hypophysaire et folliculaire chez la Guenon impubère** (avec R. Courrier et R. Raynaud). *C. R. Soc. Biol.,* 20 juillet 1929, CI, 1093.

1930

6. — **Action de certains extraits retirés du lobe antérieur de l'hypophyse des Mammifères sur le tractus génital des Batraciens.** *Bull. Soc. Hist. Nat. Afrique du Nord,* janvier 1930, 4.

7. — **Etude de la réaction utérine au cours d'une phase lutéinique artificiellement prolongée** (avec R. Courrier). *Algérie Médicale,* janvier 1930, 1-4.

8. — **Action d'un extrait d'hypophyse antérieure de Mammifère sur la ponte des Batraciens.** *C. R Soc. Biol.,* 8 mars 1930, CIII, 744.

9. — **Le déciduome expérimental chez la Lapine gestante** (avec R. Courrier). *C. R. Soc. Biol.,* 19 juillet 1930, CIV, 1180.

10. — **Action de la Folliculine sur les modifications de la phase lutéinique** (avec R. Courrier). *Proc. of the second International Congress for Sex Research,* Londres, août 1930, 357-360.

11. — **Action de la Folliculine de Mammifère sur l'oviducte de la Tortue.** *C. R. Soc. Biol.,* 22 novembre 1930, CV, 512.

1931

12. — **Action du Prolan sur la menstruation chez la Femme.** Recherche citée par R. Courrier. « **Structure et Histophysiologie de l'appareil génital femelle** ». 2e Edit. (p. 23). *Encyclopédie Médico-Chirurgicale.*

13. — **Nouvelles recherches sur l'action de la Folliculine chez la Lapine en phase lutéinique** (avec R. Courrier). *C. R. Soc. Biol.,* 18 juin 1931, CVII, 1547.

14. — **Sur les gaines périvasculaires de la muqueuse utérine chez la Lapine** (avec R. COURRIER). *C. R. Assoc. Anat.*, Varsovie, août 1931, 144-150.

1932

15. — **Sur la suspension expérimentale de la phase lutéinique** (avec R. COURRIER). *C. R. Soc. Biol.*, 18 février 1932, CIX, 877.

16. — **Action de l'injection d'adrénaline sur le système réticulo-endothélial du foie** (avec Ed. BENHAMOU). Recherche exposée dans « **L'Epreuve d'hépatoréaction à l'adrénaline** ». BENHAMOU et MARCHIONI. *Presse Médicale*, 19 novembre 1932, 1750.

1933

17. — **Sur l'avortement folliculinique chez la Lapine** (avec R. COURRIER). *C. R. Soc. Biol.*, 19 janvier 1933, CXII, 675.

18. — **Nouvelles recherches sur la gestation chez la Lapine** (avec R. COURRIER). *C. R. Soc. Biol.*, 11 mars 1933, CXII, 940.

19. — **Sur l'existence de seuils différentiels endocriniens dans les réactions utérines de la phase lutéinique** (avec R. COURRIER). *C. R. Soc. Biol.*, 6 avril 1933, CXIII, 607.

20. — **Contribution à l'Endocrinologie de la gestation chez la Lapine** (avec R. COURRIER). *C. R. Soc. Biol.*, 23 novembre 1933, CXIV, 1317.

1934

21. — **Contribution à l'Endocrinologie ovarienne de la grossesse.** *Thèse Médecine,* Alger, mars 1934 (120 pages, 17 microphotographies).

1935

22. — **Note préliminaire sur le cycle génital chez quelques Reptiles Sahariens.** *C. R. Soc. Biol.,* 24 janvier 1935, CXVIII, 1077.

23. — **Etude préliminaire du cycle sexuel de quelques Reptiles Sahariens.** *Bull. Soc. Hist. Nat. Af. du Nord,* mars 1935, 61-67.

24. — **Mode d'action des extraits hypophysaires antérieurs de Mammifères sur les caractères sexuels secondaires du Discoglosse mâle.** *C. R. Soc. Biol.,* 31 mai 1935, CXX, 10.

25. — **Notes d'Endocrinologie génitale femelle** (avec R. Courrier). *Transactions on the dynamics of developpement,* 1935, X, 59-65.

26. — **Le paradoxe des injections intra-dermiques chez le Cobaye. Le siège des injections sous-cutanées** (avec G. Fabiani). *C. R. Soc. Biol.,* 26 décembre 1935, CXXI, 343.

27. **Les bases histologiques de l'immunité locale obtenue par injections d'antivirus** (avec G. Fabiani). *C. R. Soc. Biol.,* 26 décembre 1935, CXXI, 347.

1936

J'ai effectué mon service militaire, en grande partie loin de tout centre universitaire, du 15 octobre 1935 au

15 octobre 1936. Durant cette période mes recherches ont été totalement interrompues.

1937

28. — **Sur les corrélations fonctionnelles des deux hormones de l'ovaire** (avec R. Courrier), *C. R. Soc. Biol.*, 30 novembre 1937, CXXVII, 140.

29. — **Action de l'Androstérone sur le « Segment sexuel » urinaire de l'Uromastix femelle.** *C. R. Soc. Biol.*, 30 novembre 1937, CXXVII, 142.

30. — **Données préliminaires sur le besoin quantitatif en progestine chez la Lapine gestante castrée. Réalisation de grossesses partielles** (avec R. Courrier). *C. R. Soc. Biol.*, 23 déc. 1937, CXXVII, 529.

1938

31. — **Sur le besoin hormonal quantitatif chez la Lapine gestante castrée** (avec R. Courrier). *C. R. Soc. Biol.*, 31 mars 1938, CXXVIII, 188.

32. — **Physiologie du sexe** (avec R. Courrier). *Actualités Scientifiques et Industrielles.* Hermann et C[ie] Edit., 1938, 745. Physiologie 15 (85 pages).

33. — **Action de la Prolactine sur l'ovaire de la Lapine** (avec R. Courrier). Recherche citée in « *Physiologie du Sexe* », p. 20.

34. — **Un cas d'absence congénitale de l'Utérus** (avec F. Ferrari). *Mémoires de l'Académie de Chirurgie.* 14 décembre 1938, 64, 1390.

1939

35. — **Sur la polarité de l'appareil de Golgi dans les éléments des tubes sexuels mâles chez les Oiseaux.** *Soc. Biol. Alger,* Séance du 16 mars 1939.

36. — **Les Centromères au cours de la spermatogenèse de la Souris** (avec J. Benoit). *Soc. Biol. Alger,* Séance du 16 mars 1939.

37. — **Nouvelles recherches sur les voies nerveuses photoréceptrices et hypophyso-stimulantes chez le Canard domestique** (avec J. Benoit). *Soc. Biol. Alger,* Séance du 16 mars 1939.